

糖尿病患者 TIR 的临床应用价值研究进展

王 艳, 张惠莉

(青海大学附属医院 内分泌科, 青海 西宁 810000)

摘 要: 血糖监测贯穿于糖尿病治疗和疗效评估的全过程, 为糖尿病管理的重要组成部分。近年来, 随着连续血糖监测技术(CGM)的逐步应用, 出现了很多评估血糖控制水平的新指标, 血糖的目标范围时间(time in range, TIR)便是其中之一。TIR 是指血糖水平在目标范围(通常为 $3.9 \sim 10.0$ mmol/L)时间内的百分比, 通常以 $TIR > 70\%$ 为控制目标。在临床应用中, TIR 不仅可以弥补传统血糖监测的不足, 也为糖尿病患者个体化控糖提供了新的支持, 而且可以预测糖尿病慢性并发症的风险。不过, 当下广泛应用 TIR 作为评判血糖控制的主要手段仍存在一些障碍, 需要进一步完善和发展。本文将围绕糖尿病患者 TIR 临床应用价值, 对 TIR 的定义和范围、控制目标以及在糖尿病患者血糖管理中的定位等几方面进行综述, 为个体化的血糖管理提供新思路。

关键词: 糖尿病; 连续血糖监测技术; 糖尿病并发症

中图分类号: R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2021)05-0471-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-583X.2021.05.017

上个世纪 90 年代, DCCT 试验首次证明了强化控制血糖可有效降低糖尿病并发症的发生风险^[1]。此后, 大量循证医学证据进一步验证了此结论。如今, 血糖监测已贯穿于糖尿病治疗和疗效评估的全过程, 成为糖尿病管理的重要组成部分。而为了满足“以患者为中心”的个体化血糖管理需求, 血糖监测技术和手段也在飞速发展。其中, 连续血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)技术因其可提供全面、连续、可靠的全天血糖信息, 则成为了传统血糖监测方法的一种有效补充^[2]。伴随近年来 CGM 的推广应用以及对其监测数据的进一步研究分析, 也衍生了许多评估血糖控制的新指标^[3]。其中, 血糖的目标范围时间(time in range, TIR)因与糖尿病患者的生活方式和心理状态息息相关而成为重要观察指标之一^[4]。并且, 已有研究表明, TIR 可预测糖尿病慢性并发症的发生发展风险, 以及妊娠糖尿病患者结局。本文将围绕糖尿病患者 TIR 临床应用价值的研究进展, 对 TIR 的定义及范围、控制目标以及在糖尿病患者血糖管理中的定位等几方面进行综述。

1 TIR 的出现和定义

目前糖化血红蛋白(HbA_{1c})是公认的评估血糖控制水平的金标准, 也是糖尿病慢性并发症的良好预测指标; 但 HbA_{1c} 仅反映了既往 2~3 个月的平均血糖水平, 在评估血糖的及时性和变异性等方面仍

有不足^[5]。此外, HbA_{1c} 值可能会受到贫血、血红蛋白病、妊娠等情况的影响, 有时并不能准确反映血糖的平均值^[6]。CGM 的出现, 为患者提供更直接的、连续的、全面的血糖数据, 可以更直观的观察患者的血糖变异性和每日概况, 进一步提高了临床评估血糖变异性和识别低血糖及高血糖的能力。研究者们也在进一步探索中发现了许多可以准确反映血糖控制的指标, 如平均血糖、预估 HbA_{1c}、血糖变异性和 TIR^[7]等。其中, 血糖变异性等参数是抽象的, 而 TIR 则更加直观, 也更容易被患者理解。Runge 等^[4]的一项对 3 461 例糖尿病患者的调查研究发现, TIR 为仅次于饮食以外, 会对糖尿病患者日常生活产生最大影响的因素。另外, 近期一项纳入了 4 268 例糖尿病患者的研究也发现, 1 型糖尿病患者选择某种治疗方案的最大动因就是达到最佳 TIR 的控制目标, 而在 2 型糖尿病患者中, 这一因素也位居第三^[8]。

TIR 是指血糖水平在目标范围内(通常为 $3.9 \sim 10.0$ mmol/L)的时间, 一般以百分比表示。在临床中还需要对低于目标血糖范围时间(time below range, TBR), 以及高于目标血糖范围时间(time above range, TAR)进行定量, 从而为临床评估提供更全面的数据指标^[7]。值得思考的是, TIR 的目标血糖值($3.9 \sim 10.0$ mmol/L), 是比非糖尿病的人群更广泛的血糖范围。通常我们认为不伴糖尿病的人群血糖值在 $3.9 \sim 7.8$ mmol/L 之间^[9]。最近国外的一项收集了 84 万余例非糖尿病人群的研究中, 其随机血糖 5% 和 95% 的中位数分别为 4.6 mmol/L、

6.8 mmol/L^[10]。而 TIR 的目标上限一般设定为 10.0 mmol/L,这与糖尿病患者餐后血糖峰值的推荐目标上限是一致的。TIR 的目标下限(3.9 mmol/L)反映了低血糖定义的上限,也就是通常胰高血糖素等激素开始释放的点^[10]。因此,虽然 TIR 目标阈值较正常血糖阈值的上下限更为扩大,但这样却更有临床应用价值。而关于 TAR 和 TBR 的测定,高血糖症被细分为 1 级(血糖 10.1~13.9 mmol/L)和 2 级(血糖>13.9 mmol/L),同样的,低血糖被细分为 1 级(血糖 3.0~3.8 mmol/L)和 2 级(血糖<3.0 mmol/L)^[7, 9]。将低血糖和高血糖症划分为不同的水平是最近国际共识的一致建议,因为血糖<3.0 mmol/L 可能会出现意识丧失、严重低血糖风险和死亡风险增加的不良后果^[9, 11],血糖>13.9 mmol/L 则会增加糖尿病酮症酸中毒的风险,增加慢性并发症的可能性^[9]。另外在妊娠糖尿病患者中,TIR 目标的血糖阈值上限通常设定为 7.8 mmol/L,这点取自妊娠糖尿病患者餐后 1 小时的血糖目标值^[12],而下限则基于近期的临床试验的安全水平,定为 3.5 mmol/L^[7, 13-14]。

然而,虽然 TIR 定义为血糖水平在目标范围内的时间,但糖尿病患者目标范围以上和以下的时间显然是不会相对称的^[15]。因为糖尿病患者在出现一些急性并发症前,血糖高于目标上限的可能性更大,高血糖出现的次数也就更多。因此,TIR 在很大程度上可能是由高血糖的程度和时间决定的。在许多临床实验中也发现,TIR 与 HbA_{1c} 呈负相关。Vigersky 等^[16]在整合了多篇关于 HbA_{1c} 和 TIR 的数据后发现,这两个参数之间存在高度负相关性,TIR 每发生 10% 的绝对变化,HbA_{1c} 变化为 0.8%。同样地,近期一项回顾性研究选取了 530 例 1 型糖尿病患者或经胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者,对其进行至少 2 周的 CGM 监测后发现,受试者的 HbA_{1c} 水平与 TIR 之间呈现明显的负相关(TIR 每变化 10%,HbA_{1c} 变化 0.7%)^[17]。

同时,考虑到 TIR 对低血糖相对不敏感,所以在讨论 TIR 时,将代表低血糖的时间和程度的指标 TBR 一起纳入讨论就显得格外重要。近年,将高血糖和低血糖的指标结合起来作为血糖控制指标的好处也得到了越来越多的关注^[18]。在 2015 年的会议上,首次强调了将 TIR 与低血糖时间指标相结合的实用性^[19]。而如今的 CGM 系统便可以将 TIR 和 TAR、TBR 以柱状图的形式表现出来^[20],这有助于

患者对自己的血糖情况有可视化的理解,也更方便医护人员对患者进行更个体化的指导。

2 TIR 与糖尿病慢性并发症的相关性

研究证明,TIR 可以预测糖尿病慢性并发症的风险。Lu 等^[21]就在对 3 262 例 2 型糖尿病患者收集的连续 3 天的 CGM 数据进行回顾性分析后发现,在对年龄、性别、BMI、糖尿病病程、血压、血脂和 HbA_{1c} 等进行校正后,TIR 与糖尿病视网膜病变(DR)的所有阶段均呈负相关,最高四分位数 TIR 与最低四分位数患者相比,发生 DR 的风险降低了 47%,轻度非增殖性 DR 风险降低 44%,中度非增殖性 DR 风险降低 62%,威胁视力的 DR 风险降低 47%。虽然 TIR 与 DR 的相关性在进一步校正血糖波动参数后有所下降,但 TIR 与所有阶段 DR 的相关性仍具有统计学意义。另外,近年有研究分析了参与 DCCT 患者的 TIR 与降低并发症风险相关的数据,在研究过程中,受试者每 3 个月进行 1 天的 7 点血糖检测,尽管没有借助 CGM 设备,研究人员也根据 7 点血糖计算出 TIR,并发现 TIR 每降低 10%,受试者视网膜病变的危险率就增加 64%,出现尿微量白蛋白的危险率增加 40%^[22]。而 Mayeda 等^[23]则对糖尿病肾病患者的 TIR 与其并发糖尿病周围神经病变(DPN)的相关性进行了研究,发现在 TIR>70% 的患者中 DPN 患病率为 43%,在 TIR<70% 的患者中 DPN 患病率为 74%,对年龄、性别和种族等因素进行校正后,DPN 患病率与 TIR 仍呈负相关。虽然以上研究显示了 TIR 与糖尿病微血管病变、周围神经病变的相关性,但目前的循证医学证据仍不够充分,仍需要更多的临床研究来进一步证明。

3 TIR 在糖尿病患者中的控制目标

在 2019 年发布的关于 TIR 的国际共识中,为 TIR、TBR 和 TAR 等指标制定了指导方针,简而言之,目前还没有足够的证据证明针对 1 型和 2 型糖尿病患者分别设置单独的目标是合理的,但对于大多数糖尿病患者而言,建议使用 TIR>70%,血糖<3.9 mmol/L 的 TBR 应控制在 4%,血糖<3.0 mmol/L 的 TBR 应控制在 1%作为目标^[7]。

另外,共识也提到了糖尿病患者的血糖控制目标应该是个体化的,并指出 TIR 每增加 5% 都与患者临床获益增多相关^[7]。而对于老年人或较高血糖风险人群,建议采用更宽松、更强调降低 TBR 的目标^[7]。对于 1 型糖尿病孕妇,建议采用单独的、具有较低的 TIR 阈值的目标,但目前还没有足够证据

提供关于2型糖尿病妊娠期或妊娠糖尿病患者应达到的目标^[7]。如今,临床对CGM的使用和对TIR指标的研究都逐步增加,虽然TIR共识的目的是制定目标,为临床血糖管理和研究中解读CGM数据提供指导,即使这些建议是及时和必要的,但也应根据不断变化的证据来采纳这些建议。

4 TIR在血糖管理中的定位

TIR在一定程度上反映了平均血糖的变化水平^[24],与HbA_{1c}等传统的血糖控制指标类似,医护人员及患者也需要对TIR进行相应的定位。其实,在糖尿病患者的血糖控制及管理,中,TIR并不能取代HbA_{1c},但却可以对糖尿病患者血糖控制情况的进行更全面的补充,以此让医护人员和患者对血糖的波动情况有一个更全方位的了解。众所周知,HbA_{1c}反映的是患者近3个月的平均血糖,而更短时间内的血糖变化水平就可以用TIR来表示,同时还可以对短期内的剧烈血糖波动情况进行反馈^[9]。此外,TIR已被证实可以影响糖尿病患者日常生活的质量^[4],所以TIR的结果可能与患者真正的血糖水平有更强的相关性,甚至影响最后的血糖结果^[9]。而且,对TIR的讨论也为研究者提供了一个新思路,去探索在不同程度和时间低血糖情况下患者的平均血糖水平(即TBR)。同时,也有越来越多的证据表明,TIR的增加与妊娠糖尿病患者血糖控制及出现新生儿低血糖、巨大儿、难产儿等结局的改善有关^[25]。当糖尿病患者出现慢性肾脏病或血红蛋白病等情况时,HbA_{1c}的水平可能并不能代表真正的平均血糖,此时TIR可能是有用的,不过,目前还缺乏这些人群的具体研究数据,当然也存在像氨基果糖或糖化白蛋白等不需要使用CGM的测定指标,来弥补HbA_{1c}和平均葡萄糖之间的不对等关系^[26-28]。当然,在这种情况下,其他CGM指标在个性化控糖方面可能与TIR一样有效。

5 TIR作为主要血糖控制指标的可能问题及发展方向

目前,临床广泛应用TIR作为血糖控制指标仍存在一些障碍:①由于CGM的设备成本过高,多数糖尿病患者并不使用CGM技术进行血糖监测;②CGM设备佩戴时间过长、佩戴过程繁琐、皮肤的不良反应等因素也限制了TIR的应用^[29-30];③CGM技术在新发成人糖尿病患者中的使用率较低,如何提高CGM技术的可接受度,也是一个重要挑战^[31];④在多数文献报道中,由于研究人员只分析了患者每

日7点血糖或回顾3日内的CGM数据,所以目前还没有足够的证据将TIR降低与糖尿病慢性并发症风险增高联系起来^[21-22];⑤一般,大部分使用CGM的人人会持续佩戴设备,而研究显示,使用CGM所获得的效益会随着其设备佩戴频率的增加而增加^[32]。不过尽管现在推荐以14天为周期计算CGM值,但其用于预测并发症风险的最佳时间周期目前仍不清楚^[7]。相反的,还有许多人间歇佩戴CGM装置,而关于TIR在间歇佩戴和连续佩戴时的临床应用是否存在差异也尚不明确;⑥绝大多数CGM系统测量的是组织间液的葡萄糖浓度,其并不能代表真实的血浆葡萄糖浓度,这一监测特点是否也会影响TIR的可靠性,仍需更多的临床研究来明确;⑦目前无论使用哪种CGM装置,如何使用,建议的TIR阈值和目标都是相同的,未来关于应用不同CGM装置及不同的使用方法,是否对应不同的TIR范围,需要进一步研究验证;⑧在将来的临床工作中,如何更好地了解TIR在2型糖尿病管理中的定位,并确定可实现的TIR和TBR在妊娠期及妊娠期糖尿病中的目标,也是需要进一步探讨的地方;⑨除TIR外,还有综合葡萄糖五角(CGP)^[33]、血红蛋白糖化指数^[34]、血糖变异性百分比(GVP)^[35],其他血糖波动性指标^[19],或更复杂的综合风险指数^[36]等新兴血糖控制指标,但这些方法的综合优势是否已经超过其临床使用的限制性,仍有待进一步的研究证实。同样,无论是TIR还是这些其他替代指标都没有显示出它们在预测并发症风险方面比单独使用HbA_{1c}更有效。

未来随着CGM技术的不断发展,希望会有创伤更小、更便宜、体积更小甚至可植入体内且不影响外观的设备出现,让更多的患者愿意也有能力使用CGM设备。而随着CGM设备的更广泛应用,可以有更多的循证医学证据来验证TIR在糖尿病患者血糖控制方面的优势,为TIR成为主要血糖控制指标之一提供依据。另外,就像Cryer^[18]曾提出将HbA_{1c}目标与医源性低血糖风险联系起来,同样的,临床医师也应该为糖尿病患者制定更个性化的TIR阈值和目标,从而降低医源性低血糖在TIR应用中的发生率,使TIR成为实用性与全面性兼备的主要控糖指标。

6 小结

综上所述,如今“以患者为中心”的血糖管理要求已深入人心,而CGM技术恰好给糖尿病患者提供了绝佳的个体化血糖管理机会,TIR作为评价血糖

控制水平的新指标,为进一步优化、完善当前以HbA_{1c}为主导的血糖评价体系也提供了新的思路,相信未来CGM技术的继续发展、推广应用,可以将TIR与HbA_{1c}等血糖控制指标更紧密的结合起来,让糖尿病患者更好地实现个体化治疗目标。

参考文献:

[1] Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14):977-986.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613.

[3] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring [J]. Diabetes Care, 2017, 40(12):1631-1640.

[4] Runge AS, Kennedy L, Brown AS, et al. Does time-in-range matter perspectives from people with diabetes on the success of current therapies and the drivers of improved outcomes[J]. Clinical Diabetes, 2018, 36(2):112-119.

[5] 陈莉明. 技术引领科研,循证助力指南:血糖监测研究新进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12 (1): 21-24.

[6] Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The fallacy of average: How using HbA_{1c} alone to assess glycemic control can be misleading[J]. Diabetes Care, 2017, 40(8):994-999.

[7] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range[J]. Diabetes Care, 2019, 42(8):1593-1603.

[8] Beyond A1C Writing Group. Need for regulatory change to incorporate beyond A1C glycemic metrics[J]. Diabetes Care, 2018, 41(6):e92-e94.

[9] Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA_{1c} for type 1 diabetes: A consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange [J]. Diabetes Care, 2017, 40(12): 1622-1630.

[10] Rhee MK, Ho YL, Raghavan S, et al. Random plasma glucose predicts the diagnosis of diabetes [J]. PLoS One, 2019, 14(7):e0219964.

[11] International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: A joint position statement of the American diabetes association and the european association for the study of diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(1):3-6.

[12] American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2019 [J].

Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1):S165-S172.

[13] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): A multicentre international randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 390(10110):2347-2359.

[14] Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: An observational cohort study of 186 pregnancies [J]. Diabetologia, 2019, 62(7):1143-1153.

[15] Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control - from HbA_{1c} to continuous glucose monitoring[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(7):425-436.

[16] Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2019, 21(2):81-85.

[17] Hirsch IB, Welsh JB, Calhoun P, et al. Associations between HbA_{1c} and continuous glucose monitoring-derived glycaemic variables[J]. Diabet Med, 2019, 36(12):1637-1642.

[18] Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: Trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia [J]. Diabetes, 2014, 63(7):2188-2195.

[19] Bergenstal RM. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter Simply put, there are better glycemic markers! [J] Diabetes Care, 2015, 38 (8):1615-1621.

[20] Rodbard D. Display of glucose distributions by date, time of day, and day of week: New and improved methods [J]. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(6):1388-1394.

[21] Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (11) :2370-2376.

[22] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al . Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 400-405.

[23] Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et, al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1):e000991.

[24] Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA_{1c} [J]. J Diabetes Sci Technol, 2019, 13(4): 614-626.

[25] Murphy HR. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: Every 5% time in range matters [J]. Diabetologia, 2019, 62(7):1123-1128.

[26] Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, et al. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring [J]. Nephrology (Carlton), 2012, 17(2):182-188.

[27] Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin

- A1c levels[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 167(2):95-102.
- [28] Cohen RM, Franco RS, Smith EP, et al. When HbA_{1c} and blood glucose do not match; How much is determined by race, by genetics, by differences in mean red blood cell age? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3):707-710.
- [29] Brahimi N, Potier L, Mohammadi K. Cutaneous adverse events related to FreeStyle Libre device[J]. *Lancet*, 2017, 389(10077):1396.
- [30] Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle(R) Libre, a newly introduced glucose sensor[J]. *Contact Dermatitis*, 2017, 77(6):367-373.
- [31] Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, et al. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: Barriers to uptake and potential intervention targets[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(2):181-187.
- [32] Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data [J]. *BMJ*, 2011, 343:d3805.
- [33] Vigersky RA, Shin J, Jiang B, et, al. The comprehensive glucose pentagon: A glucose-centric composite metric for assessing glycemic control in persons with diabetes [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12(1):114-123.
- [34] Hempe JM, Liu S, Myers L, et, al. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits from intensive treatment in the ACCORD trial[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6):1067-1074.
- [35] Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, et, al. Glycemic variability percentage: A novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(1):6-16.
- [36] Rodbard D. Metrics to evaluate quality of glycemic control: Comparison of time in target, hypoglycemic, and hyperglycemic ranges with “risk indices”[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(5):325-334.

收稿日期:2020-09-23 编辑:王秋红